

Vitamin-e a citrin?

Irta: Dr. Rusznyák István és Dr. Benkő Sándor (Szeged)

5 évvel ezelőtt közölte egyikünk *Szentgyörggyel* (1, 2, 3) együtt azt a megfigyelést, hogy a flavonok bizonyos haemorrhagiás diathesiseknél vitaminszerű hatást fejtenek ki, amennyiben a csökkent capilláris resistentiát növelik és a vérzéseket megszüntetik. E klinikai leleteket több oldalról megerősítették, de a flavonok vitamintermészetét sokan kétségbevonták.

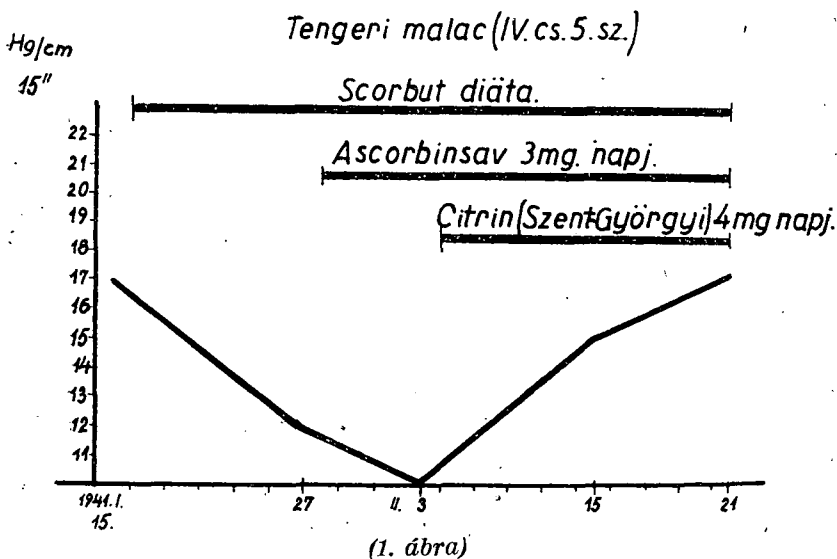
A flavonok vitaminszerű hatását először tengeri mac-lacok kísérleti scorbutján igyekeztünk bizonyítani és úgy látszott, mintha Citrinnel kezelt állatok hosszabb ideig éltek volna és kevesebb vérzést mutattak, mint a kezeletlenek. Ezeket a leleteket azonban sem *Zilva* (4), sem később *Szentgyörggyi* sem tudták megerősíteni. *Hiramatsu* (5) is azt találta, hogy a hesperidin állatkísérletben scorbutra hatástalan. A klinikai megfigyelések azonban néhány szerzőt arra késztettek, (*Elmby* és *Warburg* (6), *Decker* (7), hogy a flavonokat Covitaminoknak tekintsék, amelyek az ascorbínsav therapiás hatását úgy fokozzák, hogy elősegítik a C vitamin felszívódását vagy elraktározását. *Lotze* (8—9) azonban sem a Citrinre, sem a hesperidinre vonatkozólag nem fogadja el a vitamin megjelölést. Ezzel szemben *Scarborough* (10) a flavonok vitamintermészetét, legalább is emberekre vonatkozólag bizonyítottának látja.

Nagy nehézségbe ütközött biztosan flavonmentes diétát állatkísérletek céljára összeállítani, mivel *Robeznieks* (11) bebizonyította, hogy kis flavon mennyiségek sem a táplálékban, sem állati szervekben nem mutathatók ki. Neu-

weiler (12) azon adata, hogy a tejben nem található flavon, már ezért sem hozható fel a flavonok vitamintermészete ellen. Így álltak a dolgok, míg 2 évvel ezelőtt *Zacho* (13) beszámolt azon fontos vizsgálatairól, melyek a Citrinnek a tengerimalac *experimentalis scorbutjára* való hatására vonatkoztak. Röviden összefoglalva *Zacho* azt találta, hogy a scorbut diéta a betegség már ismert tünetein kívül a capilláris resistentia nagy fokú csökkenését is létre hozza. Ez a csökkenés ascorbinsav adagolásával nem emelhető fel, de jól megszüntethető Citrin adagolásával. Azok az állatok, melyeket ascorbinsav adagolása mellett scorbut diétán tartott, természetesen nem kaptak scorbutot, de CR-juk tartós és jelentős csökkenést mutatott. Míg a többiek, amelyek a scorbut diéta mellett Citrint kaptak, elpusztultak scorbutban, anélkül, hogy CR-juk esett volna.

Vizsgálataink első célja az volt, hogy *Zacho* leleteit ellenőrizzük. Nevezett szerző methodikáját követtük. Az állatokat — tengerimalacokat — az általánosan ismert *Shermann—La Mer—Campbell* diétára fogtuk, a CR-t a kísérlet kezdetén és később 8—10 naponként meghatároztuk. E célból az állatok hátát barium-sufit és cink-oxyd keverékével szőrtelenítjük kb. 3 percig, azután langyos vízzel alaposan lemossuk és lanolinnal a szőrtelen bőrt bezsírozzuk. Rendszerint azonnal elvégezzük a CR meghatározást, de meggyőződünk, hogy az értékek több óra múlva is változatlanok, csak 10—12 óra múlva kezdenek emelkedni. Hogy a bőr felesleges izgatását és az esetleges gyulladást elkerüljük, a meghatározásokat csak 8—10 naponként ismételjük, ennél gyakrabban nem. Fontos a meghatározás pontos helye is. A legmegbízhatóbb és egyúttal legmagasabb értékeket közvetlenül a gerincoszlop mellett kapjuk, távolabb az értékek jelentékenyen alacsonyabbak és változók. A tulajdonképeni meghatározást, mint *Zacho*, mi is a *Borbély*-féle szívómódszer segítségével végeztük. 8 mm belső átmérőjű üveg harangot alkalmaztunk és tengeri malacnál meghatároztuk azt a legkisebb szívást, amely 15 másodperc alatt az első pontszerű vérzéseket okozza (patkányokra vonatkozólag l. később). A normális

érték rendszerint 15–20 cm Hg. Az első ábra mutatja kísérleti sorozatunk egyikének lefolyását. A tengeri malac CR-ja kezdetben 17 cm Hg, amely a scorbut diéta hatására 12 cm Hg-ra süllyed és bár az állat ettől kezdve naponta



3 mg ascorbinsavat is kapott, az esés tovább tartott 10 cm Hg-ig; a most bevezetett Citrin kezelés (nap-i 4 mg eredeti *Szentgyörgyi* készítmény) a CR-t kb. 18 nap alatt az eredeti kiindulási értékre emelte.

Ezek a kísérletek *Zacho* adatait megerősítették. Megfigyeléseinkből következik, hogy:

1. a scorbut diéta az ascorbinsavon kívül flavonokban is szegény.

2. Az elégtelen flavon bevitel függetlenül a C vitamin hiánytól a CR esését okozza, amely flavonok bőséges bevitelével normálisra emelhető.

3. Az experimentalis scorbut kettős avitaminosis, amint mi azt már előbb is feltételeztük.

További megfontolásaink szerint, ha a két avitaminosis egymástól független, akkor kell, hogy a flavonok hatása azokon az állatfajokon, amelyek scorbutot nem kap-

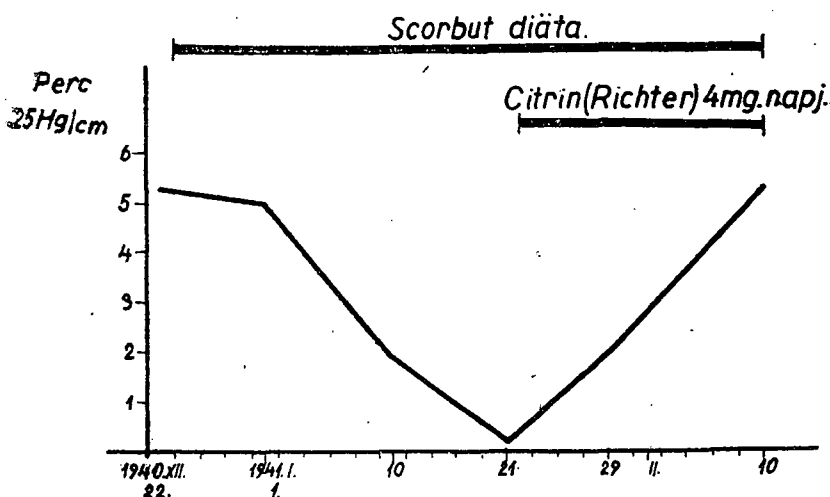
nak, különösképen jól és izoláltan megfigyelhető legyen. Ezen vizsgálatainkra a fehér patkányt választottuk. Ismeretes, hogy a patkány a saját szervezetében tud ascorbinsavat szintetizálni és ha hónapokon át scorbut diétán tartjuk is, semmiféle látható betegségtűnet nem észlelhető rajta. Számos kísérletben találtuk azonban várákozásunknak megfelelően, hogy a CR a scorbut diéta hatására a látszólag egészséges állatokon jelentékenyen esett. A CR meghatározás úgy történik, mint a tengeri malacokon, de célszerűségi okokból nem az időt, hanem a nyomást vettük állandónak. A patkányok CR-ja normálisan nagyon magas. Ezért 25 cm Hg (újabbán pedig 33 cm Hg) szívást alkalmazunk és mérjük azt az időt, amely az első kis vérzések megjelenéséig eltelik.

A CR-nek igen nagy fokú csökkenése következik be a scorbut diéta hatására, gyakran már 2—3 hét múlva, néhány állatnál azonban csak 2 hónap múlva. Volt néhány állat, amelynél a diéta ellenére elmaradt a CR csökkenése. Ennek a viselkedésnek okát egyelőre még nem ismerjük, ezeket az állatokat természetesen a további kísérletekből kizártuk, épügy mint azokat az állatokat, amelyeknél a CR a gerincoszlop két oldalán nagyon különbözött. A 2. ábrán nagyon jól látható egy kísérlet lefolyása. A patkánynak a kísérlet kezdetén magas CR-ja volt, több mint 5 perc volt szükséges, hogy 25 cm Hg szívással vérzéseket kapjunk. A diéta hatására ez az érték 4 hét alatt 15 másodperc lett!

Naponta 4 mg Citrin (*Richter-Budapest.*) a CR-t 3 hét alatt ismét a kiindulási értékre emelte. Érdekes, hogy az állatok egész alacsony CR-juk dacára semmiféle betegség symptomát nem mutatnak, sem a bőrön, sem a belső szervekben makroszkopos spontán vérzéseknek nyomain sem látszanak.

Miután ezek a kísérletek a különböző eredetű Citrin praeparátumokkal (*Richter-Budapest, Bayer-Leverkusen, Hoffmann-La Roche-Basel*) hasonló eredménnyel végződtek, megpróbáltuk tiszta flavonok hatékonyságát kísérletesen megállapítani. Eddig a következő flavonokat volt

Patkány (II.cs.4.sz.)



(2. ábra)

alkalmunk megvizsgálni: Hesperidin, Hesperetin, Quercitrin, Quercetin, Eriodictyol (aglucon és glycosid), Rhamnetin.

Mindezek az anyagok napi 4 mg dózisban injiciálva hatásosnak bizonyultak. Hogy vannak-e quantitativ különbségek közöttük, arra további kísérletek fognak választ adni. Epenigy további vizsgálatok szükségesek, hogy vajon a különböző flavonoknak állatkísérletben bebizonyított therapiás hatása az emberi pathológiában, de különösen a vascularis purpuránál észlelt hatással párhuzamosan megy-e: ez annál inkább szükséges, mivel mi annak idején (2) a Quercitrin és Rhamnetin therapiás hatását nem tudtuk bizonyossággal beigazolni.

Összefoglalás: a scorbut diäta nem csak ascorbinsavat, hanem flavonokat is elégtelen mennyiségben tartalmaz. Ez megmutatkozik a CR nagyfoku csökkenésében, amely tengeri malacnál függetlenül az ascorbinsav esetleges bevitelétől is létrejön és patkánynál is jelentkezik. Ez a csökkenés Citrinnel és az eddig kipróbált tiszta flavon anyagokkal is megszüntethető. Vizsgálataink tehát a flavonok vitamintermészetét állatkísérletekben is bizonyítják.

Irodalom :

- 1) **Rusznayák** and **Szentgyörgyi**: Nature 138. 27. (1936.)
- 2) **Armentanó, Béres, Bentsáth, Rusznayák** und **Szentgyörgyi**: Dtsch. med. Wschr. (1936.) 1325.
- 3) **Bentsáth, Rusznayák** und **Szentgyörgyi**: Nature 138. 798. (1936.) 139. 326. (1937.)
- 4) **Zilva** Biochem. Journ. 31. 915. 1488. (1937.)
- 5) **Hiramatsu**: Jap. Journ. of. Dermat 47. 315. (1940.)
- 6) **Elmby** and **Warburg** Lancet (1937.) 1363.
- 7) **Decker** Münch. med. Wschr. 8. 292. (1939.)
- 8) **Lotze** Zsch. ges. exp. Med. 102. 697. (1938.)
- 9) **Lotze** Dtsch. med. Wschr. (1938.) 477.
- 10) **Scarborough** Biochem. Journ. 33. 1400. (1939.)
- 11) **Robeznieks**: Zschr. f. Vit. fschg. 8. 27. (1938-39.)
- 12) **Neuweiler**: Zschr. f. Vit. fschg. 9. 338. (1939.)
- 13) **Zacho**. Acta path. Scand 16. 1411. (1939.)